

Aus der Chirurgischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. F. Kümmerle

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung
von Serotonin auf Herz- und Atemtätigkeit an
laparotomierten und nicht laparotomierten Kaninchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Ursula Graff

aus Wiesbaden

Mainz 1968

Aus der Chirurgischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. F. Kümmerle

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung
von Serotonin auf Herz- und Atemtätigkeit an
laparotomierten und nicht laparotomierten Kaninchen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Ursula Graff

aus Wiesbaden

Mainz 1968



Dekan: Professor Dr. med. L. Diethelm
Referent: Privatdozent Dr. med. G. Mappes
Korreferent: Professor Dr. med. F. Kümmerle

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1968

III

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
B	Literarischer Überblick	
	1. Entdeckungsgeschichte	2
	2. Biochemie des 5-Hydroxytryptamins	4
	3. Vorkommen des 5-Hydroxytryptamins	6
	4. Ergebnisse der klinischen und experimentellen Serotoninforschung	7
C	Versuchsordnung	
	1. Methodik	10
	2. Versuchsauswertung	14
	3. Angewandte statistische Methoden	14
D	Versuchsergebnisse	17
	1. Statistisch ausgewertetes Material	18
	2. Vergleichende Untersuchungen	
	a) Adrenalin	26
	b) Vasopressin	27
	c) Histamin	28
	3. Untersuchungen zum BEZOLD-JARISCH Reflex	28
	4. Portale Serotoningaben	29
	5. Druckverhalten im rechten Vorhof und seinem Einflußgebiet	30
	6. Applikation hoher Serotonindosen	30
	7. Einzelbeobachtungen	31
E	Besprechung der Ergebnisse	33
F	Zusammenfassung	38
G	Literaturverzeichnis	40

A Einleitung:

=====

Zahlreiche Autoren haben sich mit Pharmakologie und Physiologie des Serotonins (= 5-Hydroxytryptamin = 5-HT) hinsichtlich Herz- und Kreislauf befaßt. Ein arterieller Blutdruckabfall nach Serotonininjektionen wurde dabei allgemein festgestellt; Höhe und Dauer weichen bei den verschiedenen Tierarten beträchtlich voneinander ab. So berichtet z.B. SCHNEIDER (1953) von einer fünf bis zehn Minuten anhaltenden Senkung des Blutdruckes nach 50 bis 100 gamma 5-HT/kg i.v. bei Kaninchen, während er bei Katzen nach gleicher Dosierung einen sofortigen und kürzer anhaltenden Blutdruckabfall beobachtete.

Die Ergebnisse hängen offenbar von Tierspezies, Dosis, Applikationsweise und Narkose ab.

Um ein quantitatives Ergebnis unter den speziellen Versuchsbedingungen dieser Arbeit zu erhalten, mußten Herz-, Kreislauf- und Atemtätigkeit neu bestimmt werden.

Weiterhin galt es zu untersuchen, in welcher Weise sich die Reaktionslage des Kaninchens durch chirurgische Eingriffe im Abdomen verändert. - Nach Untersuchung dieser Frage können Ergebnisse über die Auswirkung von Serotonin auf die enterohepatale Hämodynamik, deren hinreichend genaue Bestimmung nur auf chirurgischen Wege möglich ist, kritischer beurteilt werden.

B Literarischer Überblick:

=====

1. Entdeckungsgeschichte:

Vor ca 100 Jahren gaben Entdeckungen in völlig voneinander unabhängigen Bereichen den Anstoß zu Forschungen, die auf zwei getrennten Wegen schließlich zur Darstellung des Serotonins führten (CERLETTI).

Die eine Richtung ging von kleinen Zellen im Magenfundus des Hundes und des Kaninchens aus, die 1870 HEIDENHAIN aufgrund ihrer positiven Chromaffinität darstellen konnte. Er diskutierte die Möglichkeit, daß sie sich von den Haupt- und Nebenzellen unterscheiden. - In der Folgezeit erhielten diese "chromaffinen Zellen" teils aufgrund ihres chemischen Verhaltens, teils aufgrund ihres Aussehens verschiedene Bezeichnungen. Hier nur einige Beispiele: gelbe Zellen, enterochromaffine Zellen, basalgekörnzte Zellen, argentaffine Zellen u.a.m. - Der Weg führte weiter über MASSON, der 1925 die Erscheinung des "bourgeonnement" der Zellen betonte, HAMPERL und CLARA. Letzterer stellte 1933 fest, daß die chromaffinen Zellen einen Bürstensaum ausbilden, sobald sie die Höhe anderer Zellen erreicht haben. 1936 untersuchte FEYRTER pharmakologisch den Inhaltsstoff der gelben Zellen. Er glaubte, daß es sich um eine adrenalin-ähnliche Substanz handelte, weil sie den Blutdruck beeinflusste. Schließlich extrahierte ERSPAMER (1952) das Enteramin. Auch er hatte sich von 1940 bis 1950 mit dem Inhaltsstoff der enterochromaffinen Zellen beschäftigt und

schon 1946 den wahrscheinlichen Indolcharakter der Karzinoids substanz betont. Er identifizierte 1952 das Enteramin als 5-Hydroxytryptamin. Damit war die Verbindung zur anderen Forschungsrichtung hergestellt.

Diese nahm im Jahre 1868 ihren Ausgang mit dem Nachweis einer von nervalen Elementen unabhängigen vasoconstrictorischen Wirkung im defibrinierten Blut durch LUDWIG et al. 1912 führte O'CONNOR die Untersuchungen weiter. Er vermutete, daß die vasoconstrictorische Substanz des Serums nicht von vornherein im zirkulierenden Plasma vorhanden ist, sondern erst während der Koagulation oder Defibrination des Blutes von Blutzellen oder wahrscheinlicher noch von den Blutplättchen freigesetzt wird. Später, 1918 bis 1944, haben JANEWAY et al., FREUND, SIMON und ZUCKER die Hypothese, daß die vasoconstrictorische Substanz des Blutes aus den Thrombocyten stammt, unterstützt und überzeugender erklären können. RAPPORT bereicherte die Erkenntnisse, indem er 1949 die vasoconstrictorische Substanz aus Acetonextrakten von Rinder serum isolieren konnte. Die empirische Formel des Indolderivates erhielt er, indem er Kreatinin von dem Komplex subtrahierte. Das erhaltene aktive Prinzip nannte er versuchsweise 5-Hydroxytryptamin. 1951 gelang es schließlich RAND und REID zu beweisen, daß die Thrombocyten während der Gerinnung notwendig sind, damit 5-HT sich im Serum anreichert. Keine anderen Indol- oder Phenolsubstanzen konnten in

den Thrombocyten gefunden werden.

1951 synthetisierten zum erstenmal HAMLIN und FISHER das 5-Hydroxytryptamin und schufen damit eine wichtige Voraussetzung für die weitere Erforschung dieses Wirkstoffes, die hauptsächlich von UDENFRIEND et al. (1954 bis 1957) im Verlauf der letzten Jahre fortgesetzt wurde. Sie leisteten Bedeutendes auf dem Gebiet der Biosynthese, des Abbaues und des Stoffwechsels von Serotonin.

2. Biochemie des 5-Hydroxytryptamins:

Zunächst sei vermerkt, daß sich ausführliche Betrachtungen über dieses Kapitel in "Serotonin (5-Hydroxytryptamine)" herausgegeben von I.H.PAGE (1954), in "Serotonin" veröffentlicht von S.GARATTINI und L.VALZELLI und in "5-Hydroxytryptamine and related Indolealkylamines" erschienen im Springer-Verlag finden. Diese Publikationen wurden vorwiegend als Quellen verwendet.

Als Muttersubstanz des 5-HT ist die mit der Nahrung aufgenommene essentielle Aminosäure Tryptophan zu bezeichnen. Nur ca. 1 % des dem Organismus zur Verfügung stehenden Tryptophans wird für die Serotoninbildung benötigt (SJOERDSMA, zitiert nach CERLETTI). Bei Wucherung der enterochromaffinen Zellen, wie sie beim metastasierenden Dünndarmkarzinoid vorliegt, werden etwa 60 % (LEMBECK, 1961) des Tryptophans zu Serotonin umgebaut. Es treten

pellagraähnliche Hauterscheinungen auf, die von dem Nikotinsäuremangel herrühren.

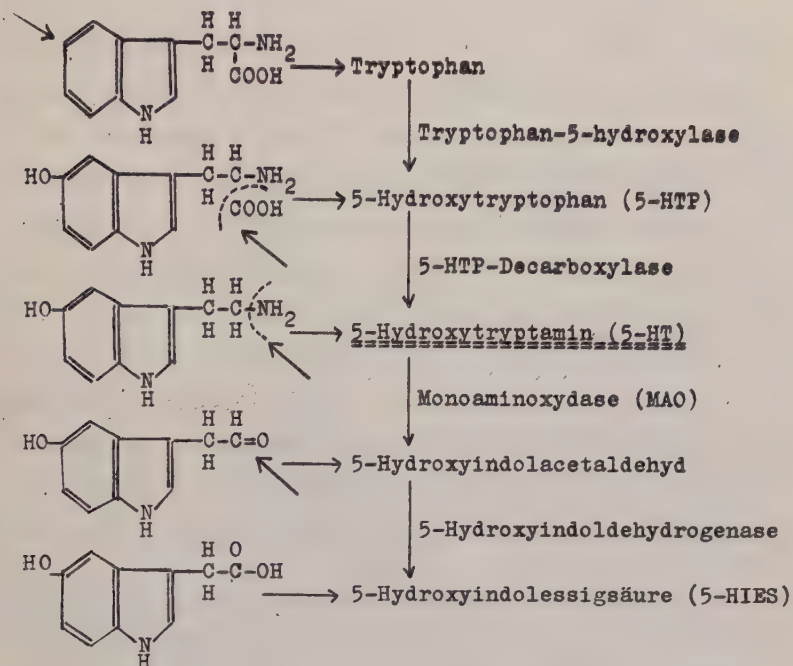


Abb. 1: Auf- und Abbau des 5-Hydroxytryptamins (modifiziertes Schema nach CERLETTI und GARATTINI et al.)

Wie Abbildung 1 zeigt, besteht die erste Stufe der Serotoninbildung in der oxydativen Hydroxylierung des Tryptophans. Das Enzym Hydroxylase ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Serotoninstoffwechsels (LEMBECK, 1961), wobei es jedoch noch kein Medikament zur Hemmung der Tryptophanhydroxylierung bei Karzinoidepatienten gibt

Der größte Teil des im menschlichen Körper vorhandenen Serotonins findet sich im Magen und Darm, wo es hauptsächlich in den großen Granula der enterochromaffinen Zellen gebildet und gespeichert wird. Die Konzentration liegt zwischen 2 bis 10 γ/g (LEMBECK, 1961). Im Blut ist normalerweise alles 5-HT an die Blutplättchen gebunden (ERSPAMER, 1957; WEINER; WEISSBACH). Ein drittes Speicherorgan ist das Gehirn mit einer 5-HT-Konzentration von 0,1 bis 0,5 γ/g (LEMBECK, 1961). Besonders reich an Serotonin sind Hypothalamus, zentrales Höhlengrau, Area postrema und Mittelhirn (ZBINDEN). Die Milz ist ein 5-HT-reiches Organ, was wahrscheinlich durch ihren Gehalt an Thrombocyten und Thrombocytenfragmenten zu erklären ist (ERSPAMER, 1957). 5-Hydroxytryptamin kommt auch in den Gewebsmastzellen der Ratte vor (PARRAT).

4. Ergebnisse der klinischen und experimentellen

Serotoninforschung:

Einen Überblick über die bisherigen Forschungsergebnisse des Serotonins vermitteln KÄHLER und HEILMEYER, HOLTZ, LEMBECK, PAGE, das Handbuch der experimentellen Pharmakologie und BÜLBRING.

Die physiologische Bedeutung des Serotonins ist noch weitgehend ungeklärt. Folgende Beeinflussungen könnten möglicherweise in Betracht kommen (CERLETTI, HOLTZ):

1. Darmperistaltik

2. Hämostatische Bedeutung bei Gewebsblutungen -
pathologisch bei Herzinfarkt und Lungenembolie
3. Blutdruckregulierung
4. Diurese (bisher nur bei Ratten festgestellt)
5. Anaphylaxie (bisher bei Ratten und Kaninchen
während des anaphylaktischen Schocks beobachtet)
6. "serotoninergischer" Ablauf einiger zentralnervöser
Funktionen

Am meisten gesichert ist die Wirkung des Serotonins auf die Peristaltik des Darmes, dem Ort seiner Bildung. 5-HT setzt die Schwelle des intraluminalen Druckes herab, der zur Auslösung des peristaltischen Reflexes notwendig ist; es steigert die Kontraktionsfrequenz der glatten Darmmuskulatur und erhöht den Transport an Darminhalt (BÜLBRING). Die übrigen Angriffspunkte, die wahrscheinlich sekundär bedingt sind (LEMBECK, 1958), ergaben sich aus den sorgfältigen Untersuchungen des Karzinoidsyndroms, das neben dem Geschwulstleiden folgende Erscheinungen aufweist (KÄHLER):

1. Anfallsweise fleckige Hautrötungen
2. Chronische oft schmerzhafte Durchfälle
3. Asthmatische Beschwerden
4. Neigung zu Wasserretention
5. Permanente Cyanose
6. Fibrotische Auflagerungen auf dem valvulären und
muralen Endocard des rechten Herzens

Im Zusammenhang mit der Fragestellung interessieren die Auswirkungen des 5-HT auf den Blutdruck, auf Herz- und Atemfrequenz. Die Blutdruckreaktion bei den einzelnen Tierarten und beim Menschen auf verschiedene Serotonindosen kann depressorisch und pressorisch sein. Die Druckbeantwortung ist von dem neurogenen Gefäßtonus abhängig (PAGE, 1953). Serotonin verhält sich antagonistisch auf einen extremen neurogenen Gefäßtonus: es wirkt gefäßerweiternd, wenn die Gefäße kontrahiert sind und gefäßverengernd, wenn die Gefäße dilatiert sind (HADDY).

Analog dem unterschiedlichen Verhalten des peripheren Druckes nach Serotoningaben ist auch der Effekt des 5-HT auf Herz- und Atemfrequenz uneinheitlich. In vivo sind die Ergebnisse der Herzbeeinflussung von den experimentellen Bedingungen abhängig, und oft sind sie auch biphasisch: Bradycardie - Tachycardie (GARATTINI). Bei der Bradycardie scheint eine cholinergische Erregung vorzuherrschen und bei der Tachycardie eine adrenergische (GARATTINI). 5-HT erzeugt in hohen Dosen Störungen im EKG: Extrasystolen, Verkürzung der PQ-Strecke und Senkung der ST-Strecke (SCHNEIDER, 1953).

Der respiratorische Effekt auf intravenöse Serotoningaben hängt von der Tierart ab: bei Katzen tritt eine Apnoe mit kompensatorischer Hyperpnoe ein, und bei Hunden erfolgt eine Hyperpnoe oder eine kurze Apnoe, der eine Hyperpnoe folgt (PAGE, 1954).

C Versuchsanordnung:

=====

1. Methodik:

47 männliche und weibliche Kaninchen wurden auf ihre Reaktion nach Serotoningaben untersucht. Die Tiere wogen zwischen 1,8 und 3,5 kg

5-Hydroxytryptamin wurde als Serotonin-creatininsulfatmonohydrat verwendet; es wurde als Pulver von der Fa ROCHE-AG/Grenzach zur Verfügung gestellt. Eine Lösung von 10 mg 5-HT-Pulver ad 10 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung wurde vor jeder Versuchsserie frisch hergestellt.

Das Narkosemittel, eine Lösung von 1 g Chloralose ad 100 ml einer 33 %igen Urethanlösung, lieferte die Apotheke der Universitätskliniken Mainz.

Jedem Versuchskaninchen wurden ca 4 ml Narkoselösung pro kg Körpergewicht langsam in eine Ohrvene injiziert. Die Tiere fielen ohne Excitation bereits während der Injektion in tiefen Schlaf, der bis zu 10 Stunden und länger anhielt. In Einzelfällen wurden während der Eröffnung des Abdomens 1 bis 2 ml Narkosemittel nachgespritzt. Das narkotisierte Tier wurde in Rückenlage auf einem Holzbänkchen fixiert. Das Fell wurde in einer Leistenbeuge in Längsrichtung ca 7 cm weit aufgetrennt, auseinandergespreizt und, um die entstandene Wunde von Haaren freizuhalten, an den Rändern mit feuchtheißen Gazestreifen

abgedeckt. Nun wurde die Vena und Arteria femoralis etwa 2 cm weit freipräpariert. Das distale Ende der Vene wurde unterbunden und das proximale Ende angeschlungen. Nach Eröffnung des Gefäßes wurde ein Polyäthylenschlauch, mit physiologischer NaCl-Lösung und Spuren von Heparin (Liquemin^R der Fa ROCHE) gefüllt, in zentraler Richtung 4 cm weit in das Gefäß vorgeschoben. Die intravasale Lage des Katheters war gegeben, wenn nach Öffnen des anderen Schlauchendes der Blutstrom die NaCl-Lösung verdrängte. Danach wurde der Katheter in dieser Lage fixiert. In gleicher Weise wurde bei der Arterie vorgegangen. Jetzt wurde das Fell über der Leistenbeuge wieder vernäht.

Der Venenkatheter hatte einen äußeren Durchmesser von 1 mm und einen inneren Durchmesser von 0,5 mm. Er diente bei den nicht laparotomierten Tieren zur Applikation des Serotonins und anderer Pharmaka. Bei den laparotomierten Tieren wurde an diesen Venenkatheter eine langsam laufende Infusion von Dextran (Macrodex^R der Fa KNOLL) angehängt. Hier mußte zur Applikation der Testsubstanzen die Vena femoralis der Gegenseite in der oben geschilderten Weise katheterisiert werden.

Der Arterienkatheter maß im Außendurchmesser 1,5 mm, im Innendurchmesser 1 mm. Er diente der Registrierung von Blutdruck, Atem- und Herzfrequenz und endete an einem Dreiwegehahn eines Statham-Druckübertragers (Physiological Pressure Transducer, Modell: P23Db, der Fa STATHAM,

Puerto Rico). Dieser war an das entsprechende Elektromanometer (Modell: Ma-88 K der Fa HELLIGE, Freiburg) angeschlossen. Die Aufzeichnung erfolgte durch Anschluß des Elektromanometers an einen 4-Kanal-Brennhebel-Schreiber (aus der Meßgerätekombination Mr 76 der Fa HELLIGE). Vor jedem Versuch wurden zwei Eichzacken gesetzt: bei venösen Drucken von 10 mmHg, bei arteriellen Drucken von 100 mmHg.

Die Laparotomie diente der Durchströmungs- und Druckmessung in der Vena portae. Hierzu wurde das Abdomen in der Medianlinie durch einen ca 12 cm langen Schnitt eröffnet. Eine Mesenterialvene wurde katheterisiert. In manchen Fällen, bei denen Serotonin auch intraportal appliziert wurde, mußte noch eine zweite Mesenterialvene kanüliert werden. Die Vena portae wurde freipräpariert und ein entsprechender Meßkopf darum gelegt, um elektromagnetisch die Durchströmung zu messen. Danach wurde die Bauchhöhle mit Klemmen verschlossen und das Tier in eine Seitenlage gebracht, die eine freiere Atmung gestattete.

Nach einer Erholungszeit von ca einer Stunde wurde mit den eigentlichen Versuchen angefangen. Beginnend mit der Dosis 100 gamma/kg Körpergewicht wurden den Kaninchen allmählich steigende Dosen von Serotonin injiziert und die Reaktion registriert. Nach ungefähr 15 min waren die Ausgangswerte wieder erreicht, sodaß nach 20 min ein neuer Versuch durchgeführt werden konnte.

Kontrolluntersuchungen wurden in ähnlicher Weise mit folgenden Substanzen durchgeführt:

- a) Adrenalin (Suprarenin^R, der Fa Farbwerke HOECHST)
- b) Vasopressin (Hypophysin^R, HOECHST)
- c) Histamin (Imido^R, ROCHE)
- d) Veratrinum puriss. (der Fa MERCK, Darmstadt) und Benzoyl-*d*-pseudotropincarbonsäurepropylester = Psicain-Neu (Apotheke der Universitätskliniken)

An vier Kaninchen wurde noch zusätzlich ein Katheter (Durchmesser und Verfahren wie bei der Arteria femoralis) durch die Vena jugularis dextra in die Vena cava superior in zwei Fällen, in den rechten Vorhof und einmal bis in die Vena cava inferior vorgeschoben, um auch dort den Druck zu messen.

Bei Versuchsende, meist nach ca 10 Stunden, wurden die Kaninchen durch Entbluten bzw durch intravenöse Luftinjektionen getötet. Danach wurde noch einmal die regelrechte Lage der Katheter kontrolliert.

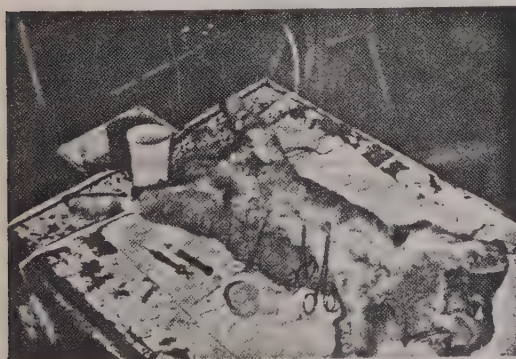


Abb. 2:
Versuchs-
anordnung

2. Versuchsauswertung:

Die Aufzeichnungen des arteriellen Blutdruckes lieferten jeweils eine Reihe von Meßwerten für folgende Größen:

- a) Differenz der systolischen Drucke zwischen Ausgangswert und Wert bei maximaler Wirkung nach 5-HT-Gaben
- b) entsprechende Differenz der diastolischen Drucke
- c) Zeit bis zum Eintritt der maximalen Wirkung
- d) Atemfrequenzen der Tiere vor den Versuchen
- e) Herzfrequenzen der Tiere vor den Versuchen
- f) systolische Blutdrucke vor den Versuchen
- g) diastolische Blutdrucke vor den Versuchen

Verglichen wurden jeweils die Meßwerte für laparotomierte und nicht laparotomierte Tiere; bei den Reihen a) bis c) außerdem die Reaktion auf folgende Dosen von Serotonin: 100, 200, 300, 400 und 500 μ g 5-HT/kg Körpergewicht. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß die Werte der steigenden Dosen (200 bis 500) an denselben Tieren gewonnen wurden.

3. Angewandte statistische Methoden: (KOLLER)

Alle statistischen Tests beruhen im Prinzip darauf, eine errechnete Prüfgröße mit einer unter der Nullhypothese abgeleiteten Prüfverteilung zu vergleichen. Die Hypothese, daß zwei Versuchsreihen übereinstimmen, wird Nullhypothese genannt. Die Alternativhypothese wird dann angenommen, wenn man mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 0,01$ (= 1 %) einen Unterschied zwischen den Versuchs-

reihen feststellt. Für jede Meßreihe wurden zunächst der arithmetische Mittelwert und der Konfidenzbereich nach folgenden Formeln errechnet:

$$\text{Mittelwert: } \bar{d} = \frac{\sum d}{n}$$

$$\text{Standardabweichung: } S_d = \sqrt{\frac{\sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{n}}{n - 1}}$$

$$\text{Standardfehler des Mittelwertes: } S_{\bar{d}} = \frac{S_d}{\sqrt{n}}$$

Der Konfidenzbereich ist der Bereich, in dem 99 von 100 Mittelwerten von Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit liegen. Man erhält ihn durch Multiplikation der Standardabweichung mit dem Faktor $t_{0.01}$. Dieser Faktor wurde entsprechend der Anzahl n der durchgeführten Messungen einer t -Tabelle entnommen (Documenta GEIGY).

Je zwei entsprechende Mittelwerte zweier Meßreihen von laparotomierten und nicht laparotomierten Tieren wurden verglichen. Dazu wurde der übliche t -Test durchgeführt.

$$t = \frac{\bar{d}_1 - \bar{d}_2}{S_D}$$

S_D gibt den Standardfehler der Differenz zweier Mittelwerte an und wird nach der Formel

$$S_D = \sqrt{\left(\frac{S_{dd_1} + S_{dd_2}}{n_1 + n_2 - 2} \right) \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} \right)}$$

berechnet.

Hierbei werden die Größen

$$s_{dd} = \sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{n}$$

aus den beiden Meßreihen 1 und 2 errechnet. Die Größe t wurde mit dem $t_{0.01}$ -Wert unter Berücksichtigung von $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden verglichen. War das errechnete t größer als das entsprechende $t_{0.01}$, so kann man einen Mittelwertsunterschied zwischen den beiden Reihen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 0,01$ behaupten, d.h. es liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

D Versuchsergebnisse:

=====

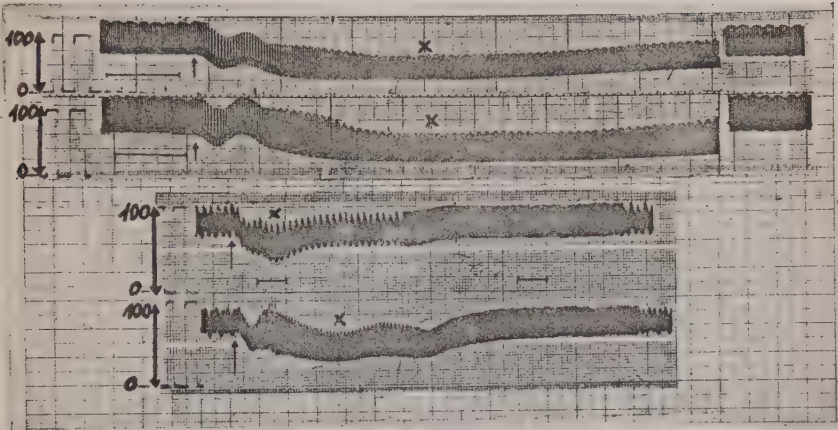


Abb. 3: Reaktion des Blutdruckes in der Arteria femoralis auf Serotoningaben (bei x: maximale Drucksenkung)

1. Kurve: 100 gamma 5-HT/kg i.v.

2. Kurve: 200 gamma 5-HT/kg i.v.

Beide Kurven stammen von dem nicht laparotomierten Kaninchen Nr. 45 (Eichzacken = 100 mmHg; Zeitmarken = 10 sec).

3. Kurve: 100 gamma 5-HT/kg i.v.

4. Kurve: 200 gamma 5-HT/kg i.v.

Diese Kurven stammen von dem laparotomierten Kaninchen Nr. 26 (Eichzacken = 100 mmHg; Zeitmarken = Beginn und Ende 10 sec, Mitte 2 min).

Kaninchen	Dosis (g/kg)	Abfall d. diastol. Druckes	Zeit bis max.Senkg.
laparoto- miert	100	65-25= 40 mmHg oder 38,5%	16 sec
	200	65-30= 35 mmHg oder 46 %	32 sec
nicht lap.	100	120-50= 70 mmHg oder 41,5%	32 sec
	200	80-60= 20 mmHg oder 75 %	30 sec

Tab. 1: Vergleich zweier Versuche (Nr.26 oben; Nr.45 unten)

Abbildung 3 und Tabelle 1 wurden als Beispiele für typische Einzelverläufe aus dem gesamten Material herausgegriffen. Sie sollen die Wirkung des Serotonins veranschaulichen und den Gang der Auswertung aufzeigen. In analoger Weise wurden der systolische Blutdruck, die Zeit bis zum Wirkungsmaximum und die Ausgangswerte von Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz für jedes einzelne Kaninchen ermittelt. - Auf Abbildung 3 entsprechen die groben Schwankungen besonders des systolischen Blutdruckes den Atemzügen. Die Anfangsfrequenz für Dosis 100 bei Kaninchen 45 beträgt beispielsweise 4 Atemzüge pro 10 sec. Die Herzfrequenz wurde zum Teil aus den Kurven durch Auszählen ermittelt, zum Teil während des Versuchs an einem Impulszähler abgelesen.

1. Statistisch ausgewertetes Material:

Aus den Abbildungen 4 und 5 geht hervor, daß eine Dosisabhängigkeit bei den Versuchen nicht festgestellt werden konnte. Bei allen Dosen war jedoch eine Wirkung nachweisbar. Auffällig ist, daß die Mittelwerte der Druckdifferenzen bei den laparotomierten Tieren bei allen Dosen

niedriger liegen, und daß die Zeit bis zur maximalen Wirkung länger ist (Abb. 6). Der "t-Test für nicht verbundene Stichproben" (s. Seite 15) wurde angewandt. Es ergab sich nur bei manchen Dosen eine statistische Signifikanz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 a) und b) zusammengefaßt und die statistisch signifikanten Werte unterstrichen.

Dosis g/kg	B l u t d r u c k s e n k u n g (mmHg)					
	systolisch			diastolisch		
	nicht lap.	laparotomiert	t-Wert	nicht lap.	laparotomiert	t-Wert
100	35,3	20,3	<u>3,46</u>	37,5	21,5	<u>5,99</u>
200	35,3	26,2	2,11	39,7	28,5	<u>3,42</u>
300	44,5	32,7	2,56	44,5	30,1	<u>4,06</u>
400	39,7	31,0	1,82	38,2	28,6	<u>3,05</u>
500	45,8	31,4	2,43	37,9	26,6	2,28

Tab. 2a: Maximale Wirkung bei nicht laparotomierten und laparotomierten Kaninchen. (Statistisch signifikante t-Werte sind unterstrichen.)

Dosis g/kg	Z e i t (sec)		
	nicht lap.	laparotomiert	t-Wert
100	28,3	36,1	-1,23
200	33,2	51,9	<u>-5,05</u>
300	29,4	76,8	<u>-3,66</u>
400	28,2	67,7	<u>-3,05</u>
500	30,7	52,1	-0,14

Tab. 2b: Zeit bis zur maximalen Wirkung bei nicht laparotomierten und laparotomierten Kaninchen. (Statistisch signifikante t-Werte sind unterstrichen.)

In derselben Form wurden die Ausgangswerte von Blutdruck, Atem- und Herzfrequenz untersucht. Ein signifikanter Unterschied war nicht nachweisbar. Die Häufigkeitsverteilungen der Ausgangswerte sind zusammen mit den errechneten t-Werten in den Abbildungen 7 bis 10 wiedergegeben.

Man kann demnach nicht behaupten, daß sich laparotomierte und nicht laparotomierte Tiere voneinander in Bezug auf die Ausgangswerte von Blutdruck, Atem- und Herzfrequenz unterscheiden.

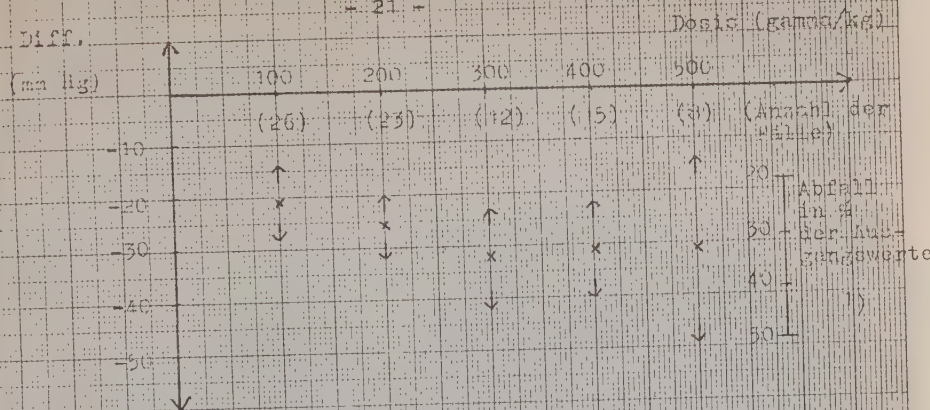


Abb. 4a: Lap. Tiere: Differenz zwischen Ausgangswert und Wirkungsmaximum des systolischen Druckes.
Mittelwert mit Konfidenzbereich ($\alpha \leq 0,01$).

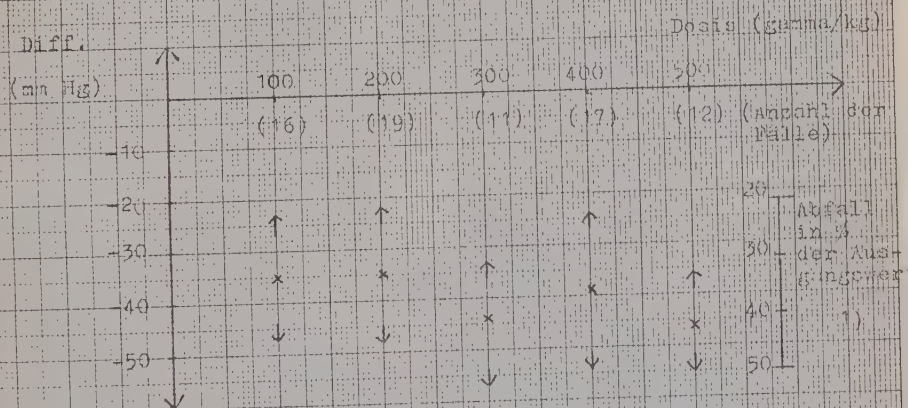


Abb. 4b: Nicht-Lap. Tiere: Differenz zwischen Ausgangswert und Wirkungsmaximum des systolischen Druckes.
Mittelwert mit Konfidenzbereich ($\alpha \leq 0,01$).

1) gilt nur für Mittelwerte

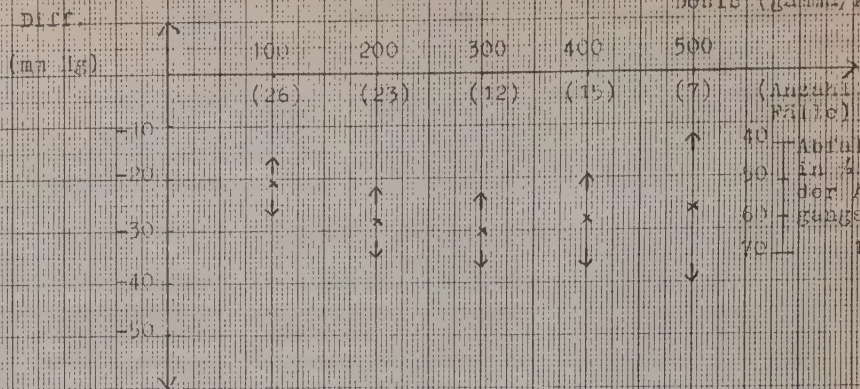


Abb. 5a: Lap. Tiere: Differenz zwischen Ausgangswert und Wirkungsmaximum des diastolischen Druckes. Mittelwert mit Konfidenzbereich ($\alpha \leq 0,01$).

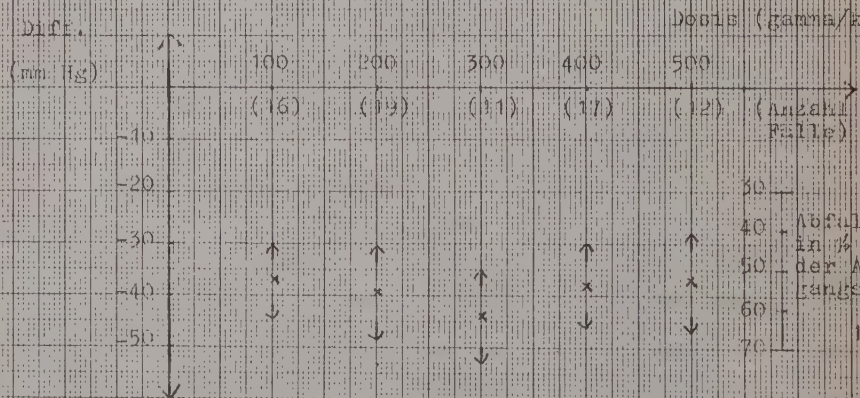


Abb. 5b: Nicht lap. Tiere: Differenz zwischen Ausgangswert und Wirkungsmaximum des diastolischen Druckes. Mittelwert mit Konfidenzbereich ($\alpha \leq 0,01$).

*) gilt nur für Mittelwerte

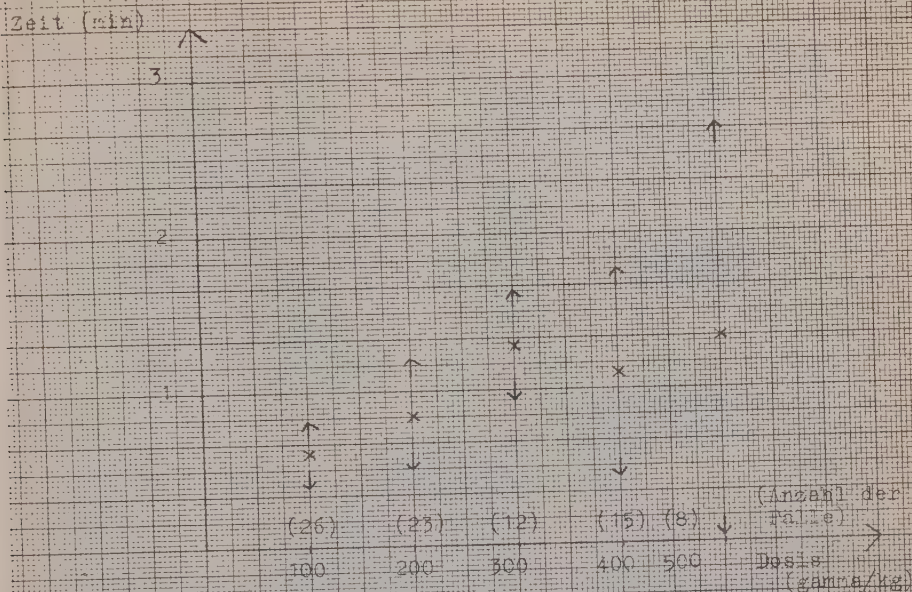


Abb. 6a: Lap. Tiere: Zeit bis zum Wirkungsmaximum.
Mittelwert mit Konfidenzbereich ($\alpha \leq 0,01$).

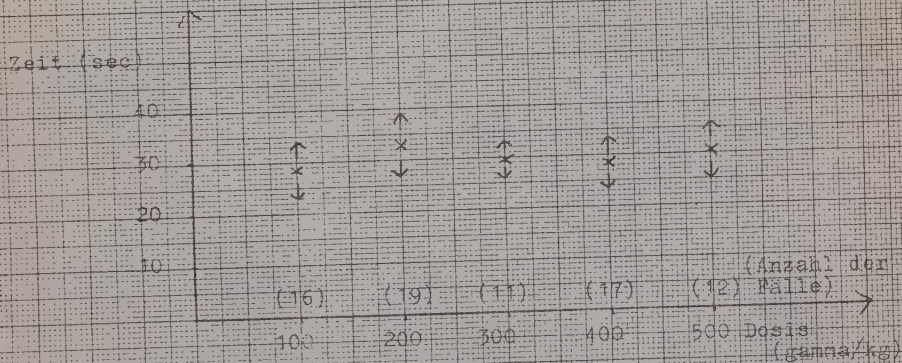


Abb. 6b: Nicht lap. Tiere: Zeit bis zum Wirkungsmaximum.
Mittelwert mit Konfidenzbereich ($\alpha \leq 0,01$).

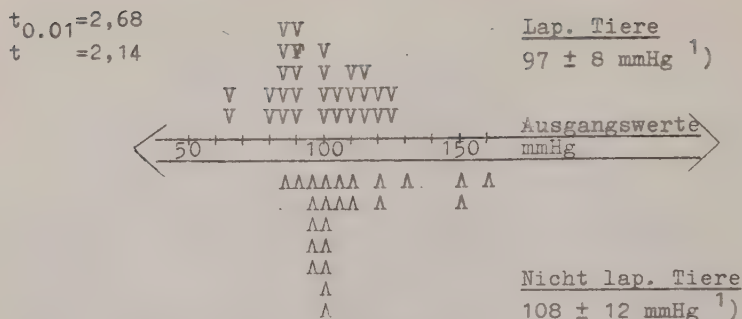


Abb. 7: Systolische Ausgangswerte

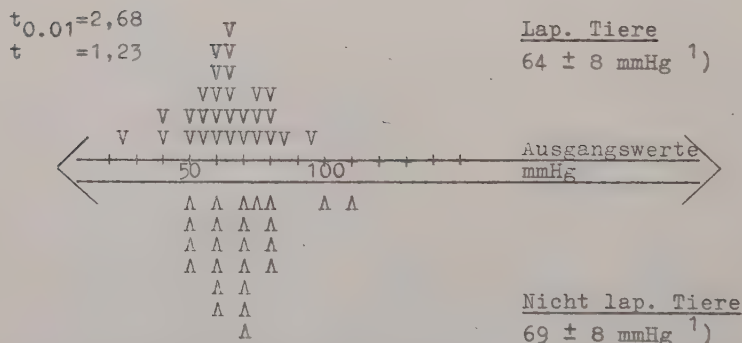


Abb. 8: Diastolische Ausgangswerte

¹⁾ Mittelwert $\pm$ Konfidenzbereich

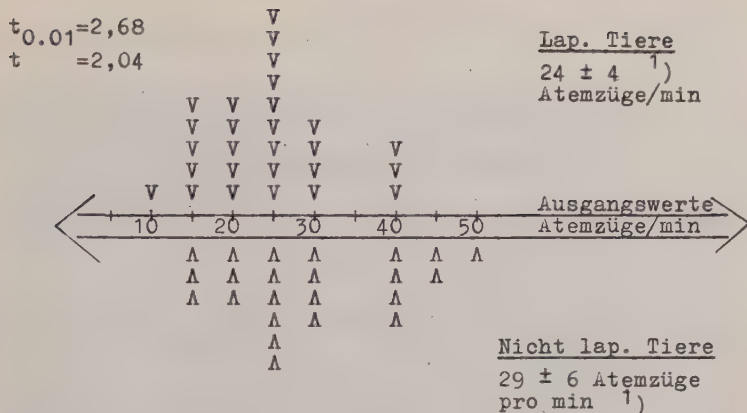


Abb. 9: Ausgangswerte der Atemfrequenzen

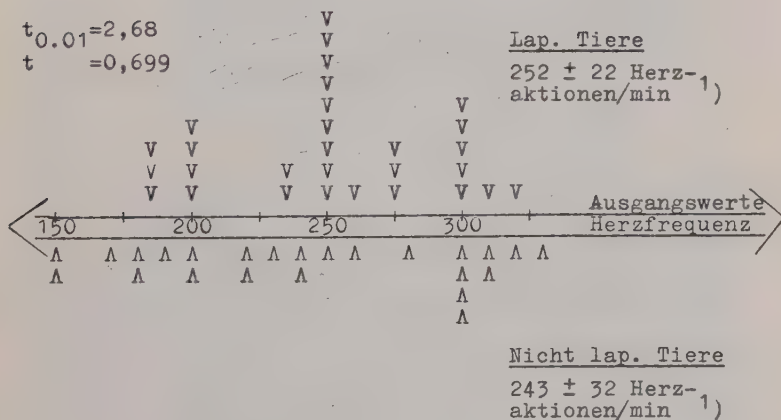


Abb. 10: Ausgangswerte der Herzfrequenzen

¹⁾ Mittelwert $\pm$ Konfidenzbereich

2. Vergleichende Untersuchungen:

a) Adrenalin (Abb. 11):

Abb. 11:

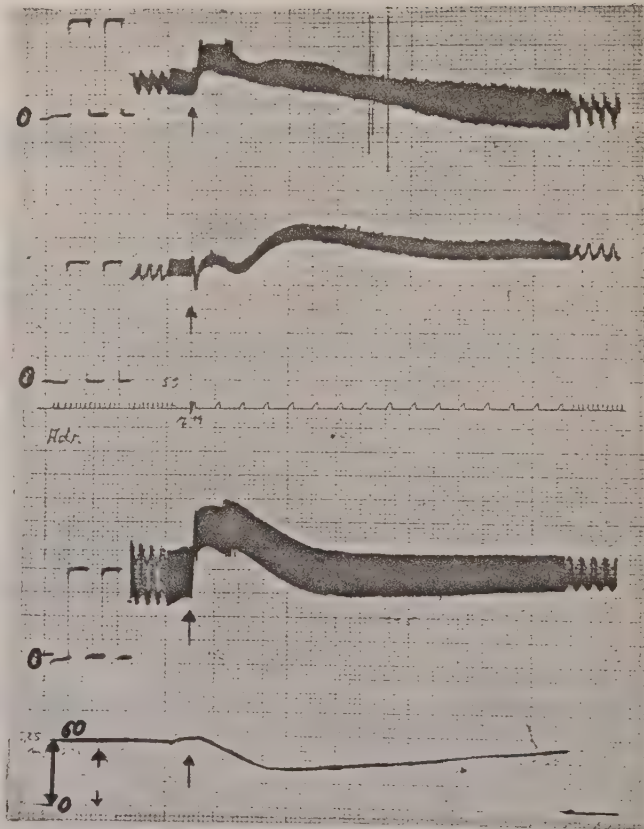
V.cava
inf.
Eichzacke
= 10 mmHg

V.portae
Eichzacke
= 10 mmHg

Zeitmarken
Anfang
1 sec
Mitte
1 min

A.femoral.
Eichzacke
= 100 mmHg

Durchfluß
V.portae
Eichung =
60 ml/min



Reaktion der links angegebenen Kreislaufgrößen auf 30 gamma Adrenalin/kg i.v.

Adrenalin steigerte in einer Dosis von 30 gamma/kg i.v. den arteriellen Blutdruck für 2 Minuten von 100 auf 140 mmHg (Mitteldruck). Der Druck war auch vorübergehend in

der Vena cava sup. und nach kurzer initialer Senkung in der Vena portae erhöht. Der Durchfluß in der Vena portae nahm jedoch mäßig ab.

b) Vasopressin (Abb. 12):

Vasopressin steigerte in einer Dosis von 0,5 I E pro kg i.v. flüchtig den arteriellen Druck. Es erhöhte den diastolischen Wert für 1 bis 2 Minuten, sodaß die Blutdruckamplitude um $\frac{1}{4}$ reduziert war. Der Blutdruck in der Vena portae sank beträchtlich.

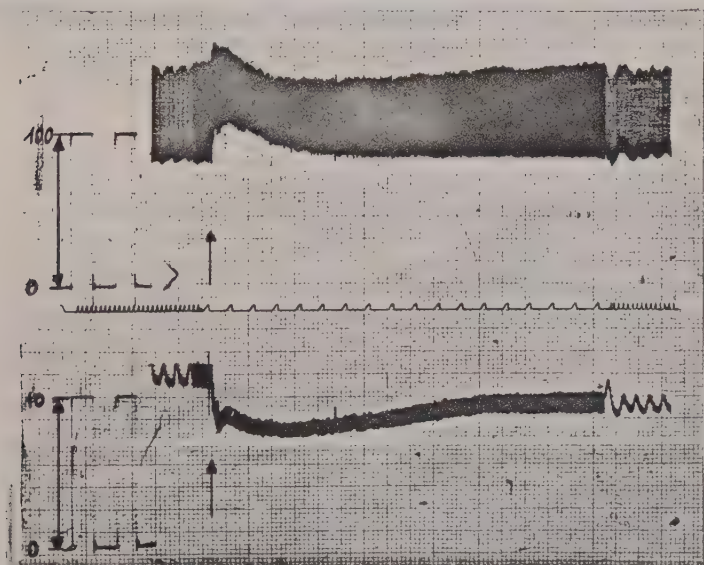


Abb. 12: reaktion des arteriellen Blutdruckes (oben) und des portalen Druckes (unten) auf 0,5 I E Vasopressin pro kg i.v. - Zeitschreibung: Mitte 1 min, sonst 1 sec.

c) Histamin (Abb. 13):

Histamin senkte in einer Dosis von 30 gamma/kg i.v. für ca 2 Minuten den arteriellen Druck um 70 mmHg. Die Druckamplitude nahm am Wirkungsmaximum stark ab.

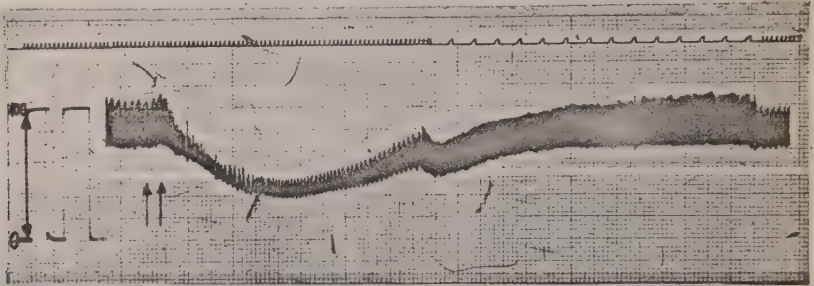


Abb. 13: Reaktion des arteriellen Blutdruckes auf 30 gamma Histamin pro kg i.v. - Zeitschreibung: Mitte 1 min sonst 1 sec.

3. Untersuchungen zum BEZOLD-JARISCH Reflex:

Veratrin, 120 gamma/kg i.v., senkte den arteriellen Blutdruck und führte zu einer vorübergehenden Apnoe (Abb. 14, 1. Kurve).

Psicain-Neu, 2 mg/kg i.v., senkte ebenfalls den arteriellen Druck, beeinträchtigte aber kaum Herz- und Atemtätigkeit (Abb. 14, 2. Kurve).

Psicain-Neu in gleicher Dosierung hob die Reaktion auf 120 gamma Veratrin pro kg i.v. auf. Es vermochte jedoch die Wirkung des Serotonins nicht zu unterdrücken (Abb. 14, 3. und 4. Kurve).

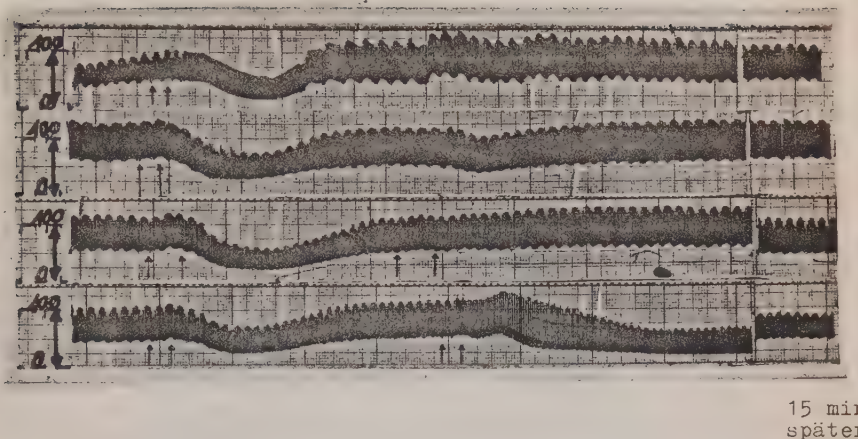


Abb. 14: Reaktion des arteriellen Druckes bei dem nicht laparotomierten Kaninchen Nr. 32
(Eichzacken = 100 mmHg; Zeitschreibung = 1 sec)

1. Kurve: 120 gamma Veratrin/kg i.v.
2. Kurve: 2000 gamma Psicain-Neu/kg i.v.
3. Kurve: 2000 gamma Psicain-Neu/kg i.v. + (nach 35 sec) 120 gamma Veratrin/kg i.v.
4. Kurve: 2000 gamma Psicain-Neu/kg i.v. + (nach 41 sec) 500 gamma 5-HT/kg i.v.

4. Portale Serotoningaben:

Applikationsweise	Dosis (gamma/kg)	Abfall d.mittl.art. Blutdruckes (mmHg)
intravenös	200	80-55=25 (=31,3 %)
intraportal	200	75-70= 5 (= 6,7 %)
intravenös	400	80-45=35 (=43,8 %)
intraportal	400	80-70=10 (=12,5 %)

Tab. 3: Verhalten des arteriellen Druckes nach intravenösen und intraportalen 5-HT-Gaben (Versuch Nr.24)

5. Druckverhalten im rechten Vorhof und seinem Einfluß-
gebiet:

Lage des Katheters	Ver- such Nr.	D o s i s (gamma 5-HT/kg)				
		100	200	300	400	500
V.cava sup.	3	2 → 3	4,5 → 6	---	4 → 4,5	2,5 → 4
V.cava sup.	14	2 → 3	3 → 3,5	---	---	---
re.vorhof	17	1,5 → 2	1 → 1,5	---	---	---
v.cava inf.	13	---	1 → 4,5	1 → 5,5	---	4 → 6

Tab. 4: Mittlerer Druckanstieg (mmHg) in Vena cava sup.,
in rechtem Vorhof und in vena cava inf. in Höhe
der Einmündung der venae hepaticae.

6. Applikation hoher Serotoninindosen:

Dosis µg/kg	mittl.art.Druck- abfall (mmHg)	Dauer der Apnoe (sec)	Abfall d.Herz- frequenz (min)
100	100-50 = 50	4	300-200 = 100
200	90-50 = 40	4	290-160 = 130
300	80-40 = 40	6	290-140 = 150
400	90-50 = 40	6	290-130 = 160
500	90-40 = 50	3,2	290-180 = 110
64000	70-75 = -5	4,4	310-90 = 220

Tab. 5: Verhalten der Meßgrößen nach intravenösen
5-HT-Gaben in mindestens 15 minütigen Ab-
ständen (versuch Nr. 47).

Nach sehr hohen Serotoninindosen trat eine Wirkungsumkehr
des arteriellen Blutdruckes auf (s. Tab. 5, bei der
Dosis 64000 gamma 5-HT/kg i.v.).

Dosis r/kg	mittl. art. Druck- abfall (mmHg)	Dauer der Apnoe (sec)	Abfall d. Herz- frequenz (min)
100	70-50 = 20	5,6	180-130 = 50
200	70-50 = 20	3,2	170-100 = 70
300	60-40 = 20	4	190-110 = 80
400	60-30 = 30	4	170-130 = 40
500	70-40 = 30	4	190-110 = 80
1000	60-30 = 30	4	190-130 = 60
2000	50-30 = 20	4	190-130 = 60
4000	70-30 = 40	4	180-130 = 50
8000	40-40 = 0	4	170-150 = 20
16000	50-50 = 0	4	160-160 = 0
32000	50-50 = 0	4	160-160 = 0

Tab. 6: Verhalten der Meßgrößen nach intravenösen 5-HT-Gaben in 5 minütigen Abständen (Versuch Nr. 30).

Aus Tabelle 6 geht hervor, daß auf schnell aufeinanderfolgende 5-HT-Applikationen schließlich keine Blutdrucksenkung mehr erfolgt.

Den aufstellungen ist weiterhin zu entnehmen, daß die Serotoningaben nicht ausreichten, um eine Letaldosis zu ermitteln. Bei Kaninchen Nr. 23 wurden die Versuche nach einer Dosis von 108 mg/kg i.v. unterbrochen. Das Tier erholte sich und konnte nach drei Tagen erneut zu Experimenten herangezogen werden.

7. Einzelbeobachtungen:

Einige Sekunden nach den Serotonininjektionen trat eine

lebhaftes Darmperistaltik auf. Manchmal erfolgte Defäkation und Miktion.

E Besprechung der Ergebnisse:

Serotonin bewirkte in allen Versuchen eine regelmäßige arterielle Blutdrucksenkung. Bei den nicht laparotomierten Kaninchen fiel besonders der diastolische Druck ab.

Im Gegensatz zu SCHNEIDER (1953), der nach 50 gamma 5-HT pro kg i.v. einen sofortigen bis zu 10 Minuten anhaltenden Blutdruckabfall bei Kaninchen beobachtet hatte, zeigten die vorliegenden Versuche bei gleicher Dosierung nur einen mäßigen depressorischen Effekt von ca 40 Sekunden Dauer. Einer kurzen Phase der Bradycardie, wobei manchmal Herzirregularitäten auftraten, folgte regelmäßig eine Phase der Tachycardie. Ungefähr 5 Minuten nach 5-HT-Applikation bestand Oligo- bis Apnoe; während der Tachycardie waren die Atemzüge frequent und abgeflacht (s. Abb. 3). - SCHNEIDER (1953) stellte bei Kaninchen nach Serotoningaben ebenfalls Irregularitäten der Herztaätigkeit fest.

Wie die vergleichenden statistischen Untersuchungen zeigen, reagierten die nicht laparotomierten Kaninchen im Gegensatz zu den laparotomierten bei Dosen zwischen 400 und 500 gamma 5-HT pro kg i.v. mit einem größeren diastolischen Blutdruckabfall, dessen Maximum früher erreicht war. Hinsichtlich der Reaktion des systolischen Blutdruckes bestand kein Unterschied zwischen beiden

Tiergruppen. Serotonin ist demnach bei Kaninchen ohne chirurgischen Eingriff wirksamer. Es kann dagegen nicht behauptet werden, daß die Ausgangswerte bei den laparotomierten Kaninchen infolge operativer Kreislaufbelastung tiefer lägen als bei den nicht laparotomierten.

Einzelbefunde:

Untersuchungen mit Adrenalin ergaben den gewohnten, kurz anhaltenden arteriellen Blutdruckanstieg, wobei sich besonders der diastolische Wert veränderte. Vaso-pressin steigerte mäßig und nur vorübergehend den arteriellen Druck, während Histamin ihn für kurze Zeit senkte.

In der medizinischen Literatur wird die depressorische Wirkung des Serotonins bei den verschiedenen Tiergattungen auf einen BEZOLD-JARISCH-Reflex (= BJR) (COMROE) oder auf einen "BJR-ähnlichen-Reflex" (PAGE, 1953) größtenteils zurückgeführt. So beobachtete z.B. PAGE, daß besonders bei Katzen und Kaninchen die Wirkung des 5-HT auf den BJR von größerer Bedeutung war. Die Untersuchungen dieser Arbeit ergaben, daß Veratrin, sonst eine den BJR stimulierende Substanz, keine depressorische Gefäßwirkung zeigte, wenn dieser Reflex vorher mit Psicain-Neu ausgeschaltet wurde. Serotonin führte jedoch in allen Fällen trotz Anästhesierung zu dem gewohnten Blutdruckabfall (s. Abb. 14). - In gleicher

Weise gingen HOTOVY und ROESCH vor, um auszuschließen, daß die Wirkung des Serotonins bei Hunden auf einem BJR beruhe. Bei ihren Versuchen benötigten sie jedoch eine geringere Dosis (15 bis 25 gamma/kg) Veratrin, um diesen Reflex auszulösen. - Da im Rahmen dieser Arbeit nur einige Versuche bezüglich des BJR vorgenommen wurden, sind diese Feststellungen nicht statistisch gesichert. Die Untersuchungen werden noch dadurch erschwert, daß sich nach Meinung von COMROE der BJR aus einer Summe von Einzelreflexen zusammensetzen soll.

Intraportale Serotoningaben führten in Dosen von 100 und 200 gamma pro kg (s. Tab. 3) zu einem äußerst mäßigen arteriellen Blutdruckabfall. Die einfachste Erklärung hierfür dürfte darin bestehen, daß die an Monoaminoxidase reiche Leber das 5-HT sofort inaktiviert. Erst in Dosen ab 1000 gamma pro kg kam es zu einem depressorischen Effekt, der etwa dem von 100 gamma 5-HT pro kg i.v. entsprach. Wahrscheinlich reicht die Enzymaktivität der Leber bei hohen Dosen nicht mehr aus, um das gesamte 5-HT zu inaktivieren, sodaß es in den grossen Kreislauf gelangt.

Druckmessungen im Einflußgebiet des rechten Herzens ergaben eine geringe Erhöhung des venösen Druckes (s. Tab. 4). Diese Reaktion wird wahrscheinlich durch eine vorübergehende cardiale Insuffizienz (s.o.) ausgelöst,

die kurz nach der 5-HT-Gabe auftrat.

Nach höheren intravenösen Serotoninindosen in kürzeren (5 min) und in längeren (mindestens 15 min) Abständen konnten keine dosisabhängigen Reaktionen auf Kreislauf, Herz- und Atemtätigkeit festgestellt werden, obwohl ERSPAMER (1952), PAGE (1953) und SCHNEIDER (1954) eine solche bei Kaninchen in Urethan- oder Pentobarbital-Narkose beschrieben hatten. Schließlich trat keine Reaktion bei Dosen von 8, 16 und 32 mg 5-HT i.v. in kurzen Abständen gegeben auf. Diese Erscheinung der Tachyphylaxie stimmt mit den Versuchsergebnissen von LEMBECK (1961) überein. Nach sehr hohen Dosen trat ein arterieller Blutdruckanstieg auf; dieses "amphibarische" Verhalten wurde von PAGE (1954) erstmalig so bezeichnet.

- Nach sehr hohen Dosen (102 mg/kg i.v.) wurde nie ein letaler Ausgang beobachtet. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu MAPPES, der schon nach Gaben von 770 gamma 5-HT pro kg i.v. letale Verläufe verzeichnen konnte.

Die bei allen Versuchen beobachtete rege Peristaltik mit nachfolgender Defäkation und Miktion ist auch schon im Handbuch der Pharmakologie zu finden und wird dort einem Amplitudenanstieg der peristaltischen Pendelbewegung zugeschrieben. Die spontane Defäkation kann einer erhöhten propulsiven Tätigkeit im Dickdarm durch Serotonin zugeschrieben werden (BÜLBRING).

In Beantwortung der Fragestellung des Themas ergibt sich nunmehr, daß die Reaktion von laparotomierten Kaninchen auf Serotoningaben träger ist als bei nicht laparotomierten Tieren. Ergebnisse, die sich besonders mit der Auswirkung von Serotonin auf den enterohepatischen Kreislauf, einem zentralen Problem der Serotoninforschung überhaupt beschäftigen und die meist nur durch Messungen mit mehr oder weniger ausgedehnten abdominalen chirurgischen Eingriffen gewonnen werden konnten, sind daher also quantitativ eher unterzube-
werten.

F Zusammenfassung:

=====

Als Fragestellung der Arbeit galt es, die Wirkung des Serotonins auf Kreislaufgrößen bei laparotomierten und nicht laparotomierten Kaninchen zu untersuchen. Die Versuche wurden in Chloralose-Urethan Narkose durchgeführt.

Bei nicht laparotomierten Tieren ($n = 21$) ist ein systolischer und diastolischer Blutdruckabfall und eine kürzere Zeit bis zum Wirkungsmaximum nachweisbar.

Bei laparotomierten Tieren ($n = 26$) ist der diastolische Blutdruckabfall weniger ausgeprägt und die Zeit bis zum Wirkungsmaximum wesentlich länger.

Eine Dosisabhängigkeit wird nicht beobachtet. - Bezüglich der Ausgangswerte von Blutdruck, Atem- und Herzfrequenz unterscheiden sich die beiden Tiergruppen nicht voneinander. Man kann auch nicht behaupten, daß Serotonin bei den chirurgischen und nicht chirurgischen Fällen auf die genannten Kreislaufgrößen unterschiedlich wirke. - Die regelmäßige Reaktion der Atem- und Herz-tätigkeit sowie der Darmperistaltik wird beschrieben.

In Einzelfällen wurden Adrenalin, Vasopressin und Histamin verwendet. Die Frage des BEZOLD-JARISCH-Reflexes wird erörtert. Intraportale Gaben sind von wesentlich

geringerer Wirksamkeit. Der Druck im Einflußgebiet des rechten Herzens zeigt sich geringgradig erhöht. Die Wirkung von Serotonin wurde in Einzelfällen mit sehr geringen und sehr hohen Dosen geprüft.

G Literaturverzeichnis:

=====

1. BÜLBRING, E., R.C.Y.LIN
"The effect of intraluminal application of 5-hydroxytryptophan on peristalsis; the local production of 5-HT and its release in relation to intraluminal pressure and propulsive activity"
J.Physiol.(London), 140 (1958) 381-407
2. CERLETTI, A.
"Biochemie, Physiologie und Pharmakologie des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin, Enteramin)"
Helvet.med.acta, 25 (1958) 330-350
3. CLARA, M.
"Die basälgekörrnten Zellen im Darmepithel der Wirbeltiere"
Erg.Anat., 30 (1933) 240-340
4. COMROE, J.H., B.VAN LINGEN, R.C.STROUD, A.RONCORN
"Reflex and direct cardiopulmonary effects of 5-OH-tryptamine (serotonin). - Their possible role in pulmonary embolism and coronary thrombosis"
Amer.J.Physiol., 173 (1953) 379-386
5. ERSPAMER, V., B.ASERO
"Identification of enteramine, specific hormone of enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine"
Nature (London), 169 (1952) 800-801
6. ERSPAMER, V.
"Occurence and distribution of 5-hydroxytryptamine (enteramine) in the living organism"
Zschr.Vitamin-Hormon-Ferm.forsch., 9 (1957) 74-96
7. FEYRTER, F., K.UNNA
"Über den Nachweis eines blutdrucksenkenden Stoffes im Carcinoid"
Virchows Arch.path.Anat., 298 (1936) 187-194

8. FREUND, H.
"Pharmakologische Wirkungen des defibrinierten Blutes"
Arch.exper.Path.Pharmak., 86 (1920) 266-280
9. GARATTINI, S., L. VALZELLI
"Serotonin"
Elsevier-Verlag, Amsterdam 1965 (392 Seiten)
10. Documenta GEIGY
"Wissenschaftliche Tabellen"
J.R.GEIGY A.G., Basel 1960 (Seite 32)
11. HADDY, F.J., P. GORDON, D.A. EMANUEL
"The influence of tone upon responses of
small and large vessels to serotonin"
Circulation Res.(N.Y.), 7 (1959) 123-130
12. HAMLIN, K.E., F.E. FISHER
"Synthesis of 5-hydroxytryptamine"
J.Amer.Chem.Soc., 73 (1951) 5007
13. HAMPERL, H.
"Über die "gelben (chromaffinen)" Zellen im
gesunden und kranken Magendarmschlauch"
Virchows Arch.path.Anat., 266 (1927) 509-584
14. Handbuch der experimentellen Pharmakologie
"5-Hydroxytryptamine and related indolealkyl-
amines"
Springer-Verlag, Berlin 1966 (928 Seiten)
15. HEIDENHAIN, R.
"Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen"
Arch.mikrosk.Anat., 6 (1870) 368

16. HOLTZ,P.
"Über den gegenwärtigen Stand der Serotonin-
forschung"
Dtsch.med.Wschr., 83 (1958) 681-688
17. HOTOVY,R., E.ROESCH
"Zur Pharmakologie der Kreislaufwirkung von 5-HT"
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path., 232 (1958)
369-386
18. JANEWAY,T.C., H.B.RICHARDSON, E.A.PARK
"Experiments on the vasoconstrictor action of
blood serum"
Arch.Int.Med.(Chicago), 21 (1918) 565-603
19. KÄHLER,H.J., L.HEILMEYER
"Klinik und Pathophysiologie der Karconoide
und Karconoidsyndrome unter besonderer Be-
rücksichtigung der Pharmakologie des 5-Hy-
droxytryptamins"
Erg.inn.Med., 16 (1961) 292-559
20. KOLLER,S. aus H.M.RAUE
"Biochemisches Taschenbuch"
Springer-Verlag, Berlin 1964 (959-1047)
21. LEMBECK,F.
"Die Beeinflussung der Darmmotilität durch
Hydroxytryptamin"
Pflügers Arch.Physiol., 265 (1958) 567-574
22. LEMBECK,F.
"Serotonin und das Carconoidsyndrom"
Gastroenterologia (Basel), 95 (1961) 189-208
23. LEMBECK,F.
"Biochemie und Pharmakologie der Carconoide"
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med., 68 (1962) 194-211

24. LUDWIG, C., A. SCHMIDT
"Das Verhalten der Gase, welche mit dem Blut
durch den reizbaren Säugetiermuskel strömen"
Arb.physiol.Anstalt, 3 (1868) 1

25. MAPPES, G
"Tierexperimentelle Studien zur portalen
Hypertension"
Habilitationsschrift der med. Fakultät Mainz
1964 (133 Seiten)

26. MASSON, P.
"Appendicite neurogene et carcinoides"
Ann.anat.path., 1 (1925) 3-59

27. O'CONNOR, J.M.
"Über den Adrenalingehalt des Blutes"
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path., 67 (1912)
195-232

28. PAGE, I.H., J.W. McCUBBIN
"The variable arterial pressure response to
serotonin in laboratory"
Circulation Res.(N.Y.), 1 (1953) 354-362

29. PAGE, I.H.
"Serotonin (5-Hydroxytryptamine)"
Physiol.Rev.(Baltimore), 34 (1954) 563-588

30. PARRAT, J.R., G.B. WEST
"5-Hydroxytryptamine and tissue mast cells"
J.Physiol.(London), 137 (1957) 169-178

31. RAND, M., G. REID
"Source of "serotonin" in serum"
Nature (London), 168 (1951) 385

32. RAPPORT, M.M.
"Serum vasoconstrictor (serotonin): The presence of creatinine in the complex. Proposed structure of the vasoconstrictor principle"
J.Biol.Chem.(Baltimore), 180 (1949) 961-969
33. SANDLER, M., G.B.WEST
"Biosynthesis of 5-hydroxytryptamine"
J.Physiol.(London), 140 (1958) 9-10
34. SCHMID, E., K.BACHMANN, C.MEYTHALER, K.MEYTHALER
H.SCHÖN, N.HENNING
"Klinische und biochemische Untersuchungen beim Karzinoid"
Münch.med.Wschr., 105 (1963) 893-901
35. SCHNEIDER, J.A.
"Species differences in respiratory and cardiovascular response to serotonin"
Internat.Physiol.Congr.(Abstr.Montreal) XIX (1953) 738-739
36. SCHNEIDER, J.A., F.F.YONKMAN
"Species differences in respiratory and cardiovascular response to serotonin (5-hydroxytryptamine)"
J.Pharmacol.exper.Therap.(Baltimore), 111 (1954) 84-98
37. SIMON, A.
"Über die Pharmakologie der gefäßverengernden Stoffe der Blutseren"
Arch.exper.Path.Pharmak., 190 (1938) 273-279
38. UDENFRIEND, S., E.TITUS, H.WEISSBACH
"Identification of 5-hydroxy-3-indolacetic acid in normal urine and method for its assay"
J.Biol.Chem.(Baltimore), 216 (1955) 499-501

39. UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH
"Studies on serotonin (5-hydroxytryptamine) in platelets"
Fed. Proc. (Wash.), 13 (1954) 412-413
40. UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH, C. T. CLARK
"The estimation of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in biological tissues"
J. Biol. Chem. (Baltimore), 215 (1955) 337-344
41. UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH, E. TITUS, R. E. PETERSON
"Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindole compounds"
J. Biol. Chem. (Baltimore), 219 (1956) 335-344
42. UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH, D. F. BOGDANSKI
"Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5-hydroxytryptophan"
J. Biol. Chem. (Baltimore), 224 (1957) 803-810
43. WEINER, M., S. UDENFRIEND
"Relationship of platelet serotonin to disturbances of clotting and hemostasis"
Circulation (Baltimore), 15 (1957) 53-57
44. WEISSBACH, H., D. F. BOGDANSKI, S. UDENFRIEND
"Binding of serotonin and other amines by blood platelets"
Arch. Biochem. (N.Y.), 73 (1958) 492-499
45. ZBINDEN, G.
"Biochemische, funktionelle und morphologische Organveränderungen durch Beeinflussung des 5-Hydroxytryptamin-Stoffwechsels"
Erg. allg. Path., 39 (1960) 225-259
46. ZUCKER, M. B.
"A study of the substances in blood serum and platelets which stimulate smooth muscle"
Amer. J. Physiol. (Wash.), 142 (1944) 12-26

Die vorliegende Arbeit geht auf eine Anregung von Privatdozent Dr. med. G. MAPPES zurück. Bei der Ausarbeitung und beim operativen Vorgehen halfen Dr. med. H. BRÜNNER und cand. med. M. ECKES. In statistischen Fragen wandte ich mich an Professor Dr. Dr. S. KOLLER, Direktor des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation, und an Dr. med. K. BERLA.

Lebenslauf

Am 27. Mai 1941 wurde ich, Ursula GRAFF, in Wiesbaden geboren. Mein Vater, Dr. med. Alfred Graff, und meine Mutter, Dr. med. Erna Graff, sind beide als Ärzte tätig.

Von 1952 ab besuchte ich das Helene-Lange-Gymnasium in Wiesbaden und machte dort 1962 mein Abitur.

Meine medizinischen Studiensemester verbrachte ich an den Universitäten Mainz und Innsbruck. In Mainz bestand ich im Sommer 1964 das Physikum. Seit dem Wintersemester 1965/66 studiere ich wieder in Mainz und beabsichtige, im Sommer 1967 das Staatsexamen an der Johannes-Gutenberg Universität abzulegen.

